

Revue et analyse critique des facteurs de pronostic et de réponses thérapeutiques

J.-P. Spano

Approximativement 10 % des patientes atteintes de cancer du sein nouvellement diagnostiquées présentent une tumeur localement avancée ou métastatique, et 20 à 85 % de l'ensemble de ces patientes, en fonction du stade initial, de la biologie tumorale et du traitement récidiveront soit sous forme locale, soit sous forme métastatique. L'objet de cette présentation est de présenter quels sont les facteurs pronostiques indépendants et de les distinguer des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique, à la lumière des données actuelles (tableau I). Mis à part la radiothérapie, les cliniciens ont actuellement trois types de modalités thérapeutiques différents à leur disposition pour une patiente atteinte d'un cancer du sein avancé : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies dites ciblées. En matière d'hormonothérapie, il est évident que dans un futur très proche, le traitement optimal et le type de séquence seront basés sur le profil génomique ou moléculaire de la tumeur. Plusieurs études précliniques et cliniques suggèrent que les mécanismes de résistance, spécialement pour les

Factors predicting the risk for recurrence	Low risk	Moderate/high risk
Hormone receptor status	Positive	Negative
HER-2 expression status	Negative	Positive
Disease-free interval	> 2 years	< 2 years
Metastatic burden	Limited	Extensive
Metastatic sites	Soft tissues, bones	Viscera
Vital organ involvement	No	Yes

Tableau I – Metastatic breast cancer: risk evaluation according to factors that affect prognosis (d'après Tacca *et al.*).

antiestrogènes, pourraient être associés à une dérégulation des signaux issus de la famille HER, secondaires à des interactions entre les récepteurs RE et HER 1 et HER2. D'autres déterminants moléculaires semblent jouer un rôle en termes de réponse, en particulier au tamoxifène comme AIB1, IGFR, la survivine, ou encore KI67 qui pourrait être un marqueur prédictif de réponse aux inhibiteurs de l'aromatase type anastrozole (*cf.* études néoadjuvantes). À ce titre, il est fort probable que le traitement hormonal de demain soit un traitement combiné avec un traitement ciblé (anti-REGF, anti-HER2, TKI ou AC monoclonaux, MMPI, inhibiteur de COX2, etc.).

Quant à la chimiothérapie, particulièrement indiquée chez les patientes RE et/ou HER2 négatives, les drogues les plus actives restent les anthracyclines, les taxanes, les antimétabolites et les vinca-alkaloïdes. En dépit de plusieurs années de recherche de transfert dans ce domaine, il n'existe pas à l'heure actuelle de facteurs prédictifs de réponse réellement validés en routine. Bien entendu, la surexpression de HER2 reste associée à une meilleure efficacité en termes de réponse avec les anthracyclines et les taxanes comparée à celle obtenue avec du CMF. Le facteur le plus prometteur repose sur le niveau d'expression de la topo-isomérase II alpha, comme facteur prédictif de réponse aux anthracyclines. Sinon la P53 et les tubulines pour les taxanes, la thymidilate synthase et thymidine phosphorylase pour les chimiothérapies à base de 5FU. L'écueil pour déterminer ces facteurs prédictifs est que nous manquons de données prospectives. Cependant, l'utilisation de nouvelles techniques, comme les cADN microarrays et les nouvelles classifications moléculaires du cancer du sein, devrait nous aider à mieux définir les profils moléculaires à valeur diagnostique et prédictive de réponse. Ces hypothèses sont actuellement étudiées grâce aux nouvelles générations d'études biologiques prospectives et il est évident que leurs résultats devraient modifier radicalement dans un futur proche nos habitudes thérapeutiques.

Enfin, quant aux thérapies ciblées, une fois de plus la génomique et la protéomique vont permettre d'identifier les nouvelles cibles de demain. Ces cibles ou molécules sont impliquées à différents niveaux de la biologie de la cellule cancéreuse, que ce soit au niveau du cycle cellulaire, de la transduction des signaux, de l'apoptose, de l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Au-delà de HER2 qui a largement fait ses preuves en matière de cible moléculaire, HER1 est en cours d'étude et les molécules associées (MAPK, PI3K, AKT, src, c-myc, etc). En revanche, VEGF et VEGFR n'ont pour l'instant pas réellement montré des résultats significatifs en termes de facteurs prédictifs de réponse alors que le bevacizumab vient d'être approuvé en première ligne métastatique, associé au paclitaxel.

Enfin, l'autre message fort de cette présentation repose sur le fait que le niveau d'expression de ces facteurs pronostiques et prédictifs peut varier tout au long de l'histoire de la maladie tumorale. En particulier, cette variation concerne le niveau d'expression des récepteurs hormonaux et HER2. Il en résulte qu'il est de nos jours nécessaire d'avoir une réévaluation histologique au moment de la récurrence et si un traitement néoadjuvant est appliqué, mieux vaut tenir compte du statut d'expression des facteurs après chirurgie que celui issu de la biopsie initiale.

Au total, si le traitement d'un cancer du sein avancé est encore de nos jours un véritable challenge, il est clair que la connaissance de plus en plus complexe de la biologie tumorale, le développement extrêmement rapide des nouvelles drogues et les résultats obtenus à partir des études de phase III et de transfert devraient profondément modifier nos standards dans les cinq prochaines années.

Bibliographie

- Colozza M, de Azambuja E, Personeni N *et al.* (2007) Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *The Oncologist* 12: 253-70
- Dowsett M, Smith I (2003) Greater KI67 response after 2 weeks neoadjuvant treatment with anastrozole versus tamoxifen or anastrozole plus tamoxifen in the IMPACT trial: a potential predictor of relapse-free survival. *Br Cancer Res Treat* 82: S6
- Gligorov J, Azria D, Namer M *et al.* (2007) Novel therapeutic strategies combining antihormonal and biological targeted therapies in breast cancer: focus on clinical trials and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* (in press)
- Marty CB, Cardoso F, Piccart MJ (2004) Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *The Oncologist* 9: 617-32
- Nicholson RI, McClelland RA, Robertson *et al.* (1999) Involvement of steroid hormone and growth factor cross-talk in endocrine response in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 6: 373-87
- Tacca O, Penault-Lorca F, Abrial C *et al.* (2007) Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *The Oncologist* 12: 636-43

Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Jean-Philippe Spano	X					